

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

GENETIKA BOJE OČIJU
GENETICS OF EYE COLOUR
SEMINARSKI RAD

Kim Vučinić

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: izv. prof. dr. sc. Petra Korać

Zagreb, 2018.

SADRŽAJ

1.	UVOD	3
2.	OČI.....	5
2.1	STRUKTURA OKA	5
2.2	ŠARENICA	6
2.3	BOJE OČIJU	7
2.3.1	DISTRIBUCIJA MELANOCITA	7
2.3.2	MELANOGENEZA	8
3.	ODNOS GENOTIPA I FENOTIPA KOD BOJE OČIJU	11
3.1	GENETIKA OKA	11
3.1.1	POVIJEST ISTRAŽIVANJA GENETIKE BOJE OČIJU	11
3.2	GEN <i>OCA2</i>	12
3.3	GEN <i>HERC2</i>	13
3.4	OSTALI GENI	13
4.	PROMJENE U GENIMA I NJIHOV UTJECAJ NA FENOTIP.....	15
4.1	NEUOBICAJENE PROMJENE	15
4.1.1	ALBINIZAM	15
4.1.2	HETEROKROMIJA	16
4.2	PROMJENE POVEZANE S BOLESTIMA	17
4.2.1	GLAUKOM	17
4.2.2	OČNI MELANOM	17
4.2.3	OKULARNI PSEUDOEKSFOLIJATNI SINDROM	18
5.	RASPROSTRANJENOST I UČESTALOST BOJA OČIJU	19
6.	ZAKLJUČAK.....	21
7.	SAŽETAK	22
8.	SUMMARY	23
9.	LITERATURA	24

1. UVOD

Nasljeđivanje (lat. *heres* – „nasljednik“) je pojam koji označava proces prenošenja genomskog materijala s roditelja na potomke. Jedinke prenose s generacije na generaciju sljedove DNA ili RNA koje kodiraju proteine s određenom funkcijom. Skup svih gena u organizmu čini genotip, a svaka osobina jedinke nastala međudjelovanjem genotipa i okoliša čini fenotip. Geni mogu imati više oblika koji se mogu naći kod različitih jedinki, ali uvijek na istome mjestu tj. lokusu kromosoma. Potomstvo od svojih roditelja nasljeđuje jedan alel od majke, a drugi alel od oca. Ako jedinka ima dva ista alela nekoga gena, onda je homozigot za taj gen, a ako ima dva različita alela nekog gena onda je to heterozigot. Aleli mogu biti u različitim interakcijama što se može zamijetiti kod heterozigotnih lokusa. Potpuna dominacija je pojava kod koje je jedan alel dominantan, a drugi recesivan što se očituje tako što vidimo samo obilježja dominantnog alela. Nepotpuna dominacija je pojava kod koje se vidi intermedijarni fenotip, npr. boja roditelja je crvena i bijela, a potomak je ružičast. Kodominantni odnos podrazumijeva vidljivost informacije oba alela kao na primjer kod krvne grupe AB (Tamarin, 2004).

Gregor Mendel smatra se ocem genetike. Mendelov prvi zakon ili zakon segregacije kaže da par alela jednoga gena za neko svojstvo segregira, tj. razdvaja se tijekom stvaranja mejoze u gametogenezi tako da svaka gameta dobije jedan od mogućih alela. Drugi Mendelov zakon ili zakon neovisne segregacije kaže kada se dva ili više parova alela različitih gena nasljeđuju zajedno, oni segregiraju neovisno jedan o drugome tijekom mejoze u gametogenezi (Lewis, 2010).

Poligenetska svojstva ovise o interakciji najmanje dva, ali češće i više genskih lokusa. Njihova ekspresija ovisi o odnosu gena koji ih kontroliraju. Genske interakcije se mogu podijeliti na epistazu, aditivnost i komplementaciju. Epistaza je međudjelovanje alela različitih gena kod kojeg ekspresija gena na jednom mjestu utječe na ekspresiju gena na drugom mjestu u genomu. Može biti dominantna ili recesivna. U dominantnoj epistazi, dominantni alel inhibira ekspresiju drugog alela, dok kod recesivne epistaze recesivni alel inhibira ekspresiju drugog alela. Kod aditivnosti dolazi do zbroja utjecaja gena na neko svojstvo (mogu pojačavati ili smanjivati svojstvo). Dok kod komplementarnost, za

očitanje nekog svojstva potrebna je određena kombinacija gena te međudjelovanjem gena dolazi do različitog fenotipa od fenotipa oba gena zasebno (Tamarin, 2004).

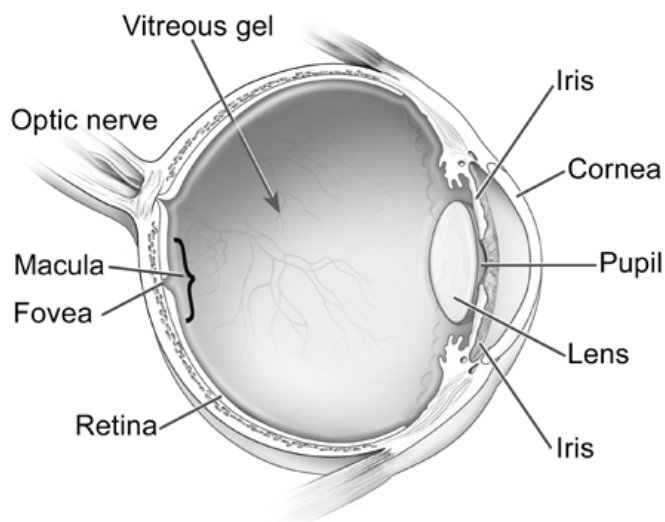
Jedno od poligenetskih svojstava je boja očiju. Dva najbitnija gena koja utječu na boju očiju su gen *OCA2* (od eng. *oculocutaneous albinism II*) i gen *HERC2* (od eng. *hect domain and RCC1-like domain-containing protein 2*). Oba se nalaze na 15. kromosomu i međusobno su u epistatskom odnosu tako što gen *HERC2* regulira (smanjuje) ekspresiju gena *OCA2*. Iako gen *OCA2* ima alele za smeđe oči, gen *HERC2* će utjecati na produkte gena *OCA2* i dat će svjetlije oči. Rezultira mješavinom fenotipa (White i Rabago-Smith, 2010).

2. OČI

Oko je organ koji mnogim životinjama služi za vizualnu percepciju. Ljudi primaju 90% svih informacija putem vida. Oči omogućavaju percepciju svjetla, razlikovanje boja i percepciju dubine.

2.1 STRUKTURA OKA

Oko se sastoji od rožnice, bjeloočnice, zjenice, šarenice, očne leće, staklastog tijela, mrežnice, žilnice i očnog živca (slika 1.). Kroz rožnicu, zrake svjetlosti padaju na leću koja ih i projicira kao obrnutu, umanjenu sliku zbog svoje bikonveksne strukture. Mrežnica procesira sliku na osjetnim stanicama i pretvara ju u živčane impulse koji se onda preko očnog živca prenose do mozga gdje se i procesiraju (Davson i Perkins, 2018).



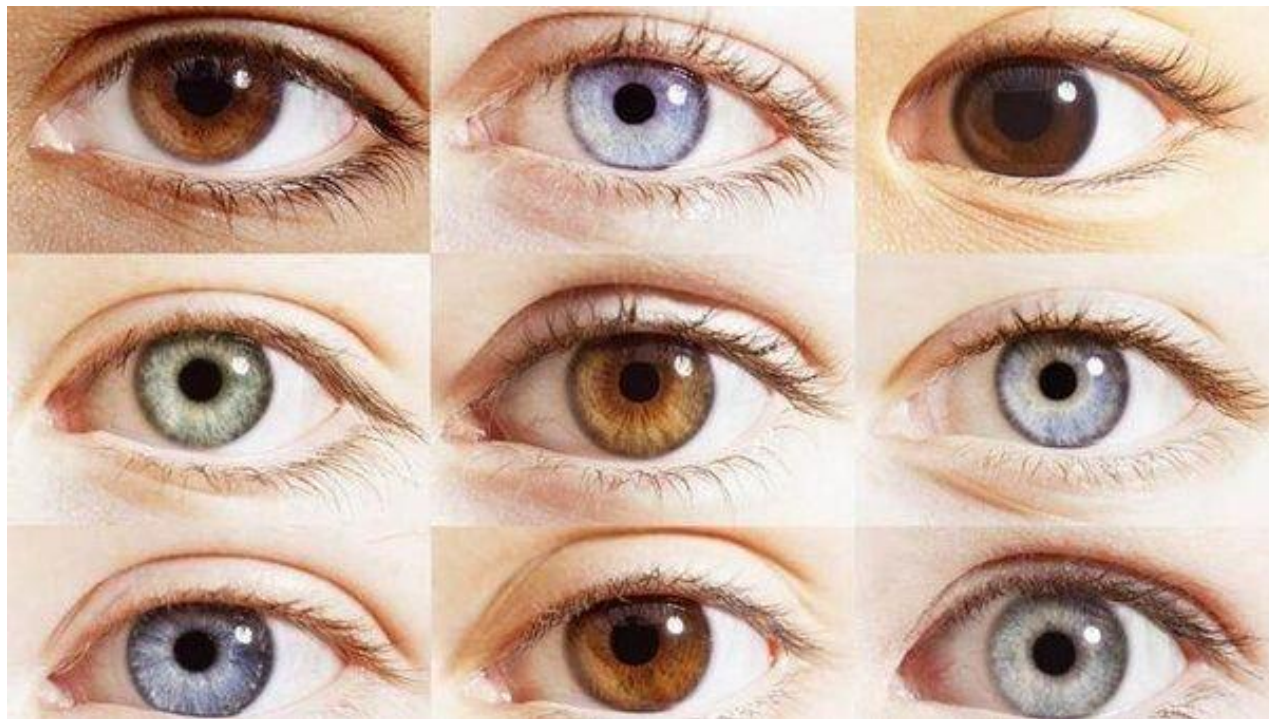
Slika 1. Dijelovi oka. Oko se sastoji od rožnice (od eng. *cornea*), zjenice (od eng. *pupil*), šarenice (od eng. *iris*), očne leće (od eng. *lens*), staklastog tijela (od eng. *vitreous gel*), mrežnice (od eng. *retina*), žilnice (od eng. *choroid*, na ovoj slici nije prikazana, trebala bi se nalaziti iznad mrežnice) i očnog živca (od eng. *optic nerve*). Na ovoj slici je prikazana još i žuta pjega (od eng. *macula*) koja predstavlja mjesto najoštrijeg vida, a točka unutar žute pjege koja je

zaslužna za taj oštar vid i najosjetljivija na svjetlost je *fovea* (preuzeto s <https://www.nei.nih.gov/health/eyediagram/>).

Procesiranje slike je moguće zbog velikog broja stanica čunjića i štapića koji su osjetljivi na svjetlo. Štapići su stanice koje služe za raspoznavanje količine svjetlosti, dok čunjići služe za bistrinu slike i razlikovanje boja. Smatra se da postoje tri vrste čunjića, svaki za jednu od primarnih boja – crvena, plava i zelena.

2.2 ŠARENICA

Prilikom primanja svjetlosti, oko regulira količinu svjetlosti koja će ući kroz zjenicu pomoću šarenice. Šarenica je ravna, tanka struktura u oku koja se ovisno o intenzitetu svjetlosti širi i sužava čime smanjuje i povećava promjer zjenice. Jedinstvena je kod svakog pojedinca u boji, strukturi i uzorku (slika 2.).



Slika 2. Različite boje, strukture i uzorci irisa kod ljudi (preuzeto sa stranice Quora).

2.3 BOJE OČIJU

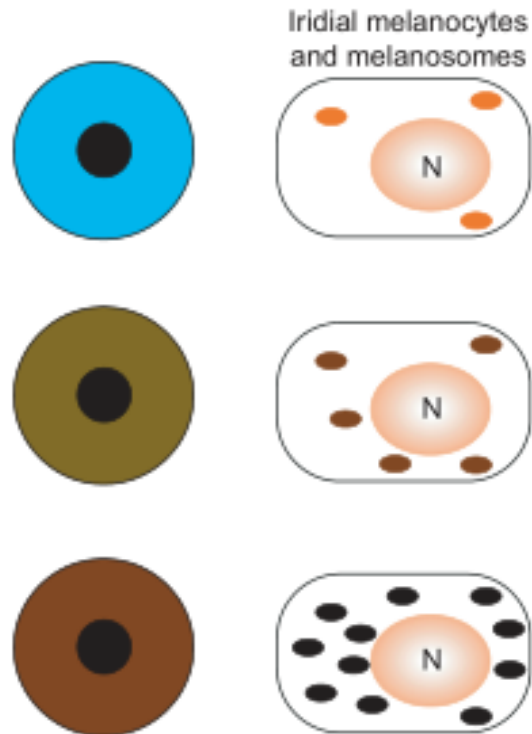
Podjela boje očiju, prema većini genetičkih studija, je na plave, sive, zelene, jantarne, boje lješnjaka, svijetlo i tamno smeđe (Sturm i Frudakis, 2004). Fizička baza za boju očiju ovisi o raspodjeli i gustoći melanocita. Melanociti su dendrociti koji proizvode pigment melanin i nalaze se ponajviše u donjem sloju kožnog epidermisa, u šarenicama očiju i kosi, kao i u unutrašnjem uhu, vaginalnom epitelu, moždanim ovojnica, kostima i srcu (Mendelsohn i sur., 2014).

2.3.1 DISTRIBUCIJA MELANOCITA

Broj melanocita ne razlikuje se puno ovisno o boji očiju. Plave oči imaju sličan broj melanocita kao i ostale boje. Razlika je u svojstvima melanina, tj. njegovoj kvaliteti, kvantiteti i pakiranju što daje spektar mogućih boja (Prota i sur., 1998).

Melanociti se nalaze u stromi oka te pakiraju melanin u posebne strukture nazvane melanosomi. Ovisno o tome kako se unutar stanice raspoređuju melanosomi te ovisno o vrsti, količini i pakiranju melanina unutar tih struktura ovisi vidljiva boja očiju.

Plave oči imaju mali broj melanosoma, a u njima je i rjeđe pakiran melanin. Zelene oči imaju ravnomjerni raspored melanosoma koji imaju jednoliku količinu i gustoću melanina, dok smeđe oči imaju veliki broj melanosoma koji sadrže količinski više melanina koji je pretežno eumelanin. Shematski prikaz na desnoj strani slike 3. prikazuje relativni broj melanosoma koji je prikazan ovalnim oblicima, a kvaliteta i kvantiteta melanina je prikazan njihovom obojanošću. Na lijevoj strani se nalazi teorijski prikaz boje oka ovisno o toj raspodjeli (Sturm i Frudakis, 2004).

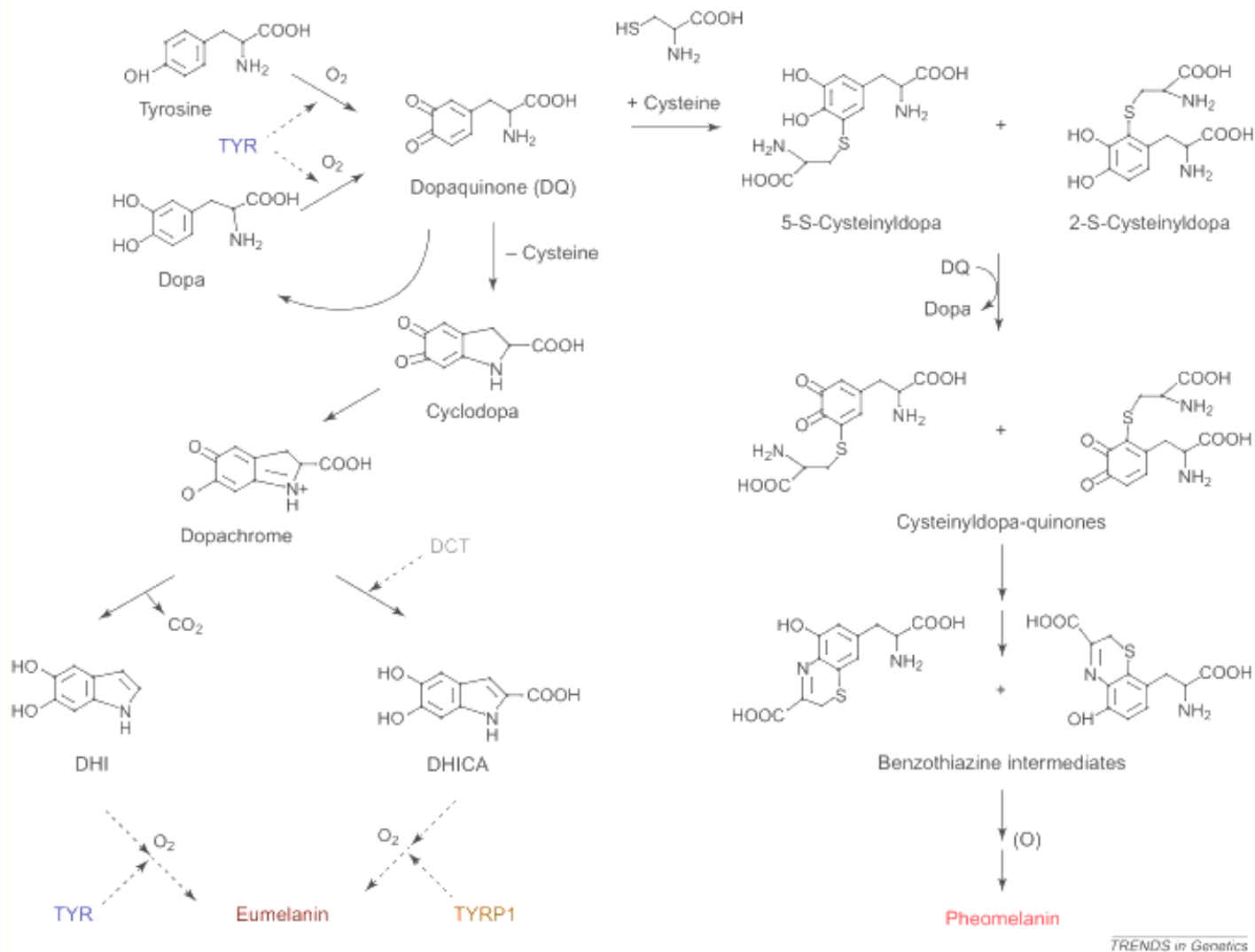


Slika 3. Raspodjela melanosoma i melanina unutar melanosoma u ljudskom oku te utjecaj na boju očiju (preuzeto i prilagođeno iz Sturm i Frudakis, 2004).

2.3.2 MELANOGENEZA

Postoje dvije vrste melanina: eumelanin i feomelanin. Obje vrste se pojavljuju u očima, kosi i koži. Za razliku od melanina u koži i kosi koji se konstantno proizvode, što je za očekivati budući da se epidermne stanice zamjenjuju te kosa ispada, u očima je pigment zadržan i akumuliran u melanosomima. Eumelanin, koji uzrokuje tamnije obojenje, je upakiran u ovalne eumelanosome koji su izbrazdani, dok su feomelanini upakirani u granulirane nezrele feomelanosome.

Melanin nastaje procesom melanogeneze (slika 4.), kod koje početnom reakcijom tirozina i dopa nastaje dopakvinon (DQ, od eng. *dopaquinone*) koji ovisno o prisutnosti ili odsutnosti cisteina ide u biokemijski put stvaranja feomelanina ili eumelanina.



Slika 4. Melanogeneza je proces nastajanja pigmenta melanina. (preuzeto iz Sturm i Frudakis, 2004).

Ako cistein nije prisutan, dolazi do stvaranja ciklodopa produkta koji stimulira dopa i dopakrom. Dopa stimulira tirozin kako bi se povećala koncentracija DQ i sama aktivnost melanogeneze. Na kraju ovog biokemijskog puta nastaje smeđe-crni pigment eumelanin.

Prisutnost cisteina stimulira feomelanogenezu o čijoj regulaciji i procesima se malo zna. Sve dok je prisutan u melanosomu cistein, zbog kojeg se stvara cisteinildopa, dolazi do stvaranja crveno-žutog pigmenta feomelanina.

Ako dođe do smanjenja u broju cisteina i cisteindopa, započet će sinteza eumelanina koji će se onda naslagati na prijašnje sintetiziran feomelanin. Oba tipa pigmenta se mogu proizvoditi u svim melanocitama, što se još zove pomiješana melanogeneza. Ovisno o omjeru ove dvije vrste pigmenta, nastaje raznoliki spektar boje očiju, kose i kože.

Zbog nepotpune dominacije gena za smeđu boju, dolazi do pojave drugih boja. Tako je na primjer jantarna boja oka rezultat miješanja eumelanina i feomelanina, dok je boja lješnjaka rezultat miješanja smeđe i zelene ili plave i zelene boje.

3. ODNOS GENOTIPA I FENOTIPA KOD BOJE OČIJU

3.1 GENETIKA OKA

Genetika oka obuhvaća istraživanja svih gena koji utječu na boju oka, tj. na stvaranje, transport ili pohranjivanje melanina u melanosome. Većina ljudi nakon rođenja ima plave oči, pa tek naknadno počne proizvodnja eumelanina te se kasnije stabilizira boja očiju. Ženama oči prije potamne nego muškarcima tijekom ranog djetinjstva što se pripisuje ulozi hormona različito raspodijeljenih kod različitih spolova (Matheny i Dolan, 1975).

3.1.1 POVIJEST ISTRAŽIVANJA GENETIKE BOJE OČIJU

Najviše istraživanja, kod kojih se pretpostavljalo da je nasljeđivanje boje očiju monogenetsko svojstvo, je bilo početkom 19. st.

Prvi koji su predložili da je plava boja uzrokovana recesivni genom bio je bračni par Davenport (Davenport i Davenport, 1907). Smatrali su da roditelji plavih očiju mogu imati dijete samo plave boje očiju. Unatoč tome, u njihovim rezultatima, kod roditelja s plavima očima našla su se dva potomka s očima boje lješnjaka. Pokušali su opravdati rezultate tako što za oči boje lješnjaka rekli da su to plave oči.

Hurst (1908) je podijelio oči na dva tipa „simpleks“ i „dupleks“. „Simpleks“ su plave i sive oči koje nemaju pigmentacije na vanjskom dijelu šarenice, dok su pod „dupleks“ svrstane sve druge boje. Dobili su rezultate koji su prikazani u Tablici 1:

Tablica 1. Rezultati istraživanja preuzeta i prevedena iz Hurst (1908).

Roditelji	„Dupleks“-potomci	„Simpleks“-potomci
„Dupleks“ x „Dupleks“	240	18
„Dupleks“ x „Simpleks“	187	137
„Simpleks“ x „Simpleks“	0	101

Zbog toga što u kombinaciji križanja „simpleks“ x „simpleks“ nisu dobili niti jedan „dupleks“, tj. roditelji svijetlih očiju nisu dobili potomka tamnih očiju, smatralo se da su plave oči svojstvo recesivnog alela gena za boju očiju.

Holmes i Loomies (1909) tvrdili su da boje oči variraju i da imamo kontinuirani spektar boja. Prema njima dijeljenje boje očiju u kategorije nije imalo smisla budući da ovisi o subjektivnom mišljenju. U njihovom istraživanju s 52 potomka roditelja plavih očiju, dobili su jednog potomka smeđih očiju i dvoje sivih.

Boas (1918) je u svojem istraživanju našla još više takvih slučajeva koji nisu u skladu s nasljeđivanjem monogenetskog svojstva. U križanjima gdje su oba roditelja imala plave oči, od ukupno 223 potomaka, 26 potomaka nije imalo oči plave boje.

Danas je poznato oko 16 različitih gena koji utječu na boju očiju, no najznačajnija je regija na kromosomu 15 gdje se nalaze geni *OCA2* i *HERC2* (White i Rabago-Smith, 2010).

3.2 GEN *OCA2*

Gen *OCA2* je dobio ime po bolesti koju izaziva kad dođe do njegove mutacije, a to je okulokutani albinizam tipa 2. Gen se nalazi na regiji kromosoma 15q11.2 – 12. Gen se sastoji od 24 eksona čijom ekspresijom se stvara protein od 110 kDa koji se sastoji od 838 aminokiselina. Gen kodira transmembranski protein koji je nužan za sazrijevanje melanosoma, a poznat je pod imenom P-protein (Sturm i sur., 2008). Transportira i kontrolira pH melanosoma, što utječe na kvalitetu i kvantitetu melanina (White i Rabago-Smith, 2010). Promotorska regija gena *OCA2* nalazi se u području gena *HERC2* što utječe na njegovu ekspresiju. Ako dođe do promjene jednoga nukleotida (SNP, od eng. *single nucleotide polymorphism*) u regiji gena *HERC2* koja je inače visokokonzervirana, doći će do nedostupnosti regije *OCA2* transkripcijskim faktorima koji su potrebni za njegovu normalnu ekspresiju (Sturm i sur., 2008). Pretraživanjem SNP-ova u lokusu gena *OCA2*, primijetili su da povezanost s određivanjem boje očiju najviše utječu SNP-ovi u intronu 1 gdje može doći do tri različita SNP-ova koji utječu hoće li boja oka biti plava ili neplava

(zelena/boja lješnjaka ili smeđa). Ta tri SNP-a su: rs7495174 T/C (promjena timina u citozin), rs4778241 G/T (promjena gvanina u timin) i rs4778138 T/C (promjena timina u citozin). Ako imamo normalan diplotip ta tri SNP-a, tj. TGT/TGT, opaženo je da u 62.2% uzoraka koji bi sa tim diplotipom trebali imati oči plave boje, 91% osoba ima fenotip plavih i zelenih očiju, a 9% smeđih očiju (Sturm i sur., 2008).

3.3 GEN *HERC2*

Gen *HERC2* (od eng. *hect domain and rcc1-like domain 2*) ima 93 eksona koji kodiraju protein veličine 528 kDa, a taj se protein sastoji od 4834 aminokiselina. Kao i gen *OCA2*, nalazi se na kromosomu 15, a započinje u regiji 15q13. Sintetizirani protein koji se nalazi u jezgri i citoplazmi funkcionira kao ubikvitinska ligaza E3 čija je uloga ubikvitinizacija i degradacija određenih proteina (Wu i sur., 2010). Uz to, služi kao adaptor za sastavljanje proteina koji se javljaju kao odgovor potreban za popravljavanje DNA (Bekker-Jensen i sur., 2009). Ubikvitinizacijske ligaze pomažu u sekreciji hormona što utječe na hipofizu i može dovesti do disfunkcije hipotalamusa i proteinskih kompleksa. Bilokakvom promjenom kod proteina *HERC2* dovodi do nefunkcioniranja živčanog sustava, polusterilnosti i sterilnosti. (White i Rabago-Smith, 2010).

3.4 OSTALI GENI

Osim gena *OCA2* i *HERC2*, značajniji utjecaj na formiranje boje očiju još imaju geni *SLC24A4* i *TYR* koji su oboje povezani s određivanjem svijetlih boja očiju (zelene ili plave).

Ime gena *SLC24A4* potječe od eng. *solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger), member 4*. Nalazi se na kromosomu 14, točnije 14q32. Sastoji se od 18 eksona i kodira protein NCKX5. Taj proteinski nosač, koji ovisi o kalijevi ionima, prenosi jedan unutarstanični kalcij i jedan kalij kao zamjenu za četiri izvanstanična natrijeva iona. Rezultati studija koje su uklonile gen *Slc24a5* kod miševa je pokazalo da on uzrokuje okularni albinizam, ali bez velike razlike u pigmentaciji krzna. Daljnjim analizama,

utvrđene su razlike u melanosomima koji su bili manji, svjetliji i neprepoznatljiviji. Uz to, koža miševa kojima je bio uklonjen navedeni gen bila je svjetlija (Vogel i sur., 2008).

TYR je gen koji kodira proteinsku tirozinazu (od eng. *tyrosinase*), jedan od važnijih enzima u putu melanogeneze. Katalizira prva dva koraka u konverziji tirozina do dopakvinona koji je onda prekursor za oba tipa melanina, ali može katalizirati i zadnji korak u sintezi eumelanina (slika 4.). Gen se nalazi na kromosomu 11, regiji 11q14-q21. Sam protein je velik 529 aminokiselina i ima molekulsku masu 60,4 kDa. Mutacija u ovom genu dovodi do okulokutanog albinizma, a polimorfizmi dovode do varijacije u pigmentaciji kože. Iako gen *TYR* ne kodira za boju, njegova nefunkcionalnost onemogućava ekspresiju bilo kojeg gena koji kodira za pigmentaciju (Oetting i King, 1999).

Od gena koji su uključeni u melanogenezu, važniji je i gen *MC1R*. *MC1R* je kratica za receptor 1 melanokortina (od eng. *melanocortin 1 receptor*). Nalazi se na kromosomu 16 te nema niti jedan intron. Kodira receptorski protein za hormon koji stimulira melanocyte (MSH, od eng. *melanocyte-stimulating hormone*). Taj transmembranski receptor kontrolira melanogenezu. Ako se MSH normalno veže na receptor dolazi do sinteze eumelanina, a ako dođe do mutacije koja onemogućava normalno funkcioniranje proteina, dolazi do prekomjerne sinteze feomelanina što dovodi do svjetlije boje kože i kose te povećava vjerojatnost da će osoba imati zelene oči (Tagliabue i sur., 2016). Taj gen se još naziva i „ridokosi“ gen jer je česti fenotip crvena kosa i zelene oči kod ljudi (White i Rabago-Smith, 2010).

4. PROMJENE U GENIMA I NJIHOV UTJECAJ NA FENOTIP

Promjene u genotipu utječu na fenotip. Može doći do mikrolezija, tj. promjena samo jedne baze u genu. Takve točkaste mutacije mogu po tipu biti tihe, pogrešne i besmislene, a ovisno o utjecaju na fenotip dijele se na propusne, neutralne, recesivne, dominantne mutacije i mutacije pomaka okvira čitanja. Može doći i do makrolezija, tj. različitih strukturnih promjena kromosoma poput delecija, inverzija, duplikacija, translokacija i insercija velikih segmenata DNA. Mikrolezije i makrolezije mogu uzrokovati neuobičajene promjene i biti povezane s razvojem pojedinih bolesti. Neuobičajene promjene i bolesti u oku su većinom povezane s točkastim mutacijama koje uzrokuju nefunkcionalnost proteina i dovode do zaustavljanja određenog biokemijskog puta.

4.1 NEUOBIČAJENE PROMJENE

Pod neuobičajene promjene smatraju se promjene u genotipu koje uzrokuju rijetke oblike fenotipa. Takve promjene mogu biti neutralne, ali i povećavati vjerojatnost razvoja pojedinih bolesti. Neke od njih su albinizam i heterokromija.

4.1.1 ALBINIZAM

Albinizam potječe od latinske riječi *albus* što znači bijeli. Albinizam je nasljedna promjena zbog koje organizam nije u stanju proizvoditi pigment melanin ili ga proizvodi u manjoj količini. Pojam albinizam se može naći i kod biljaka što označava izostanak stvaranja klorofila, ali se ne može povezati s albinizmom kod ljudi jer se radi o drugačijoj molekuli i biosintetskom putu unatoč tome što oboje rezultira nedostatkom boje. Proizvodnja melanina se, između ostalog, zaustavlja ako dolazi do točkaste mutacije u prethodno spomenutom genu *TYR*. Nefunkcionalnost tirozinaze onemogućava stvaranje oba tipa pigmenta (White i Rabago-Smith, 2010). Može doći do djelomične ili potpune depigmentacije kože, kose i šarenica pa se ovisno o tome albinizam dijeli na podtipove.

4.1.1.1 Okularni albinizam

Albinizam koji se pojavljuje samo u očima, a koža i kosa imaju normalnu ili malo svjetliju pigmentaciju. Puno je rjeđi od običnog albinizma. Danas je poznato 7 oblika okularnog albinizma koji se dijele u sedam kategorija: OCA1, OCA2, OCA3, OCA4, OCA5, OCA6 i OCA7. Svi tipovi okularnog albinizma imaju genetsku promjenu u nekom od gena koji kodiraju proteine koji sudjeluju u melanogenezi (Kubasch i Meurer, 2017). Npr. OCA2 po kojem je gen *OCA2* dobio i ime ima promjenu u P-proteinu koji je potreban za funkciju tirozinaze. OCA4 uzrokuje mutacija u genu *MC1R* što dovodi do redukcije ili potpunog nedostatka pigmenta. Ljudi s albinizmom većinom imaju plave oči, ali mogu imati i smeđe ili boje lješnjaka (Inagaki i sur., 2006). Oči im mogu izgledati kao da su crvene ili ljubičaste, ali to se zapravo vide krvne žile koje se nalaze na stražnjem dijelu oka.

4.1.2 HETEROKROMIJA

Heterokromija je jedna od neuobičajenih promjena koja nema negativan učinak za osobu. Može se manifestirati tako da osoba ima šarenice različite boje ili da ima više različitih boja unutar oka (slika 5.).



Slika 5. Različiti primjeri heterokromije kod ljudi (gornja slika je preuzeta iz O'Glasser i Milas, 2015., a donja slika je preuzeta iz Lapira, Karl i Murgatroyd, 2014.).

Može biti naslijeđena ili može doći do mutacije u somatskoj stanici. Često je uzrokovana inaktivacijom određenih gena kao na primjer gena *MC1R*, pri čemu određene stanice mogu proizvoditi više pigmenta ili drugi tip pigmenta nego stanice koje su pored njih.

4.2 PROMJENE POVEZANE S BOLESTIMA

4.2.1 GLAUKOM

Glaukom je grupa očnih bolesti koje zbog visokog tlaka u očima i visokog krvnog tlaka mogu oštetiti očni živac i dovesti do gubitka vida. Uzrok glaukoma može biti genetski kao na primjer mutacije u sljedećim genima: *MYOC*, *ASB10*, *WDR36*, *NTF4*, *TBK1* i *RPGRIP1*, ali i okolišni uvjeti ili prehrana. Kod gena *MYOC* dolazi do poremećaja izlaza vode iz oka čime se povećava očni tlak. Pogrešna mutacija u trećem eksonu gena *MYOC* dovodi do povećane ekspresije proteina miocilina čija uloga još nije poznata, ali poznato je da se nalazi u trabekularnom sustavu koji služi za izbacivanje vode iz oka. Nakupljanjem miocilina u području trabekularnog sustava dovodi do povećanja očnog tlaka. (Saura i sur., 2004.).

4.2.2 OČNI MELANOM

Očni melanom je maligni tumor oka koji se pojavljuje kod oko 7000 ljudi godišnje u svijetu. Karakteriziran je određenim setom gena koji stvaraju mutacije gubitka funkcije. Najčešći geni uključeni u razvoj glaukoma oka su *BAP1*, *EIF1AX*, *GNA11*, *GNAQ* i *SF3B1*. Mutacije u njima povezane su s različitim rizikom za razvijanje tumora. Npr. gen *BAP1* (od eng. *BRCA1-associated protein 1*) se nalazi na kromosomu tri kod ljudi, kodira ubikvitin koji se veže za BRCA1 (od eng. *breast cancer type 1*) protein i onemogućuje njegovo normalno djelovanje. Mutacija u genu *BAP1* uzrokuje recesivnu mutaciju koja dovodi do inaktivacije gena čime se onemogućava djelovanje BAP1 proteina kao tumorskog supresora. Uz to, utječe na odgovor na popravak DNA, dinamiku kromatina i proliferaciju stanica (Hoiom i Helgadottir, 2016).

4.2.3 OKULARNI PSEUDOEKSFOLIJATNI SINDROM

Okularni pseudoeksfolijatni sindrom je kompleksna bolest koja se javlja kasnije u životu ljudi koji imaju glaukom. Uzrokuje nakupljanje vlakana u prednjem dijelu oka. Opažen je kao česta pojava u obiteljima gdje već netko boluje od te bolesti. Uzorci u nasljeđivanju upućuju da je dominantna, ali da može biti i recesivna autosomna, bolest, kao i bolest vezana uz spol. Polimorfizam u genu *LOXLI* je najčešći genetski uzrok povezan s razvojem ove bolesti. Postoje dva različita SNP-a povezana s njenim nastankom: rs3825942 i rs1048661. Analizom tih SNP-ova, primijetili su da nema značajne promjene u proteinu zbog čega su zaključili da uz to utječu i drugi geni i okoliš. Ali su naknadnim eksperimentima utvrdili da značaj utjecaja promjene tih SNP-ova raste s dobi subjekata. Produkt gena utječe na sintezu i razvoj elastičnih vlakana tako što deaminira lizin kako bi omogućio pravilnu orijentaciju vlakana (Challa, 2009).

5. RASPROSTRANJENOST I UČESTALOST BOJA OČIJU

Istraživanja o učestalosti boje očiju Europljana, Afroamerikanaca i Azijata su se većinom usredotočila na tri SNP-a u genu *OCA2*, dva SNP-a u genu *HERC2*, te na SNP-ove u genima *SLC24A4*, *TYR* i *MC1R* (Sulem i sur., 2007; Iida i sur., 2009). Uz to je jedno istraživanje proučavalo razlike u ukupnom broju stanica i u broju melanocita kod te tri populacije (Albert i sur., 2003).

Albert i sur. (2003) su potvrdili da kod Europljana ne varira broj melanocita niti broj drugih stanica u šarenici oka, već da na boju očiju utječe broj i veličina melanosoma te količina, vrsta i gustoća melanina. Dodatno su proučili razlike kod smeđe boje očiju u svjetskoj populaciji. Analizom ukupnog broja melanocita u šarenicama Azijata, Afroamerikanaca i Europljana izbrojali su 331 melanocita kod Azijata, 439 kod Afroamerikanaca i 443 kod Europljana. Broj melanocita kod Azijata u usporedbi s druge dvije populacije je bio značajno manji. Ispostavilo se da zbog razlike dolazi zbog toga što Azijati imaju manju površinu šarenice iako ne i značajno manju gustoću melanocita u očima. Između Europljana i Afroamerikanaca nije bilo značajne razlike. Potom su odredili zbroj ostalih stanica koje sadrže pigment u šarenici, tj. druge dvije vrste stanica - stanice epitela šarenice i stanica koje fagocitiraju melanin (na eng. *clump cells*). Kod Azijata ukupni prosječni broj tih ostalih stanica je bio 175, kod Afroamerikanaca 208 i za Europljane 214. Razlika u količini tih stanica bila je manja kod Azijata. Mjerenjem površine šarenice i gustoće melanocita nije pronađena značajna razlika ni za jednu grupu. Primijetili su da stanice epitela šarenice brojevno ne variraju za određenu boju očiju, a stanica koje fagocitiraju melanin je premalo da bi utjecale na boju očiju te su zaključiti da glavni učinak na boju očiju od tih tri vrsta stanica imaju melanociti koji se nalaze u stromi. Postavili su tezu da manji broj melanocita kod Azijata u nekim slučajevima predstavlja prednost, a u drugima rizik za razvijanje određene bolesti ili poremećaja. Pokazali su da Azijati, pogotovo Japanci, imaju veću vjerojatnost razvoja Vogt-Koyanagi-Haradinove bolesti, simpatičke oftalmije i retinitis pigmentose tj. gubljenja sposobnosti mrežnice da reagira na svjetlost što uzrokuje progresivno gubljenje vida. Dok rjeđe obolijevaju od tumora šarenice i melanoma na šarenici u Kineskoj populaciji, u Singapur-u kineski dio stanovništva rjeđe obolijeva od upale šarenice (iritija), žilnice („choroiditis“) i sustava

srednje očne ovojnice (šarenice, cilijarnog tijela i žilnice) te u Japanu starije stanovništvo rjeđe obolijeva od degeneracije makule. U usporedbi s Europljanima, rjeđe obolijevaju od katarakta, ablacija retine i ukriženja očiju (Albert i sur., 2003).

Razlog zašto su istraživane samo smeđe oči je to što su ostale boje očiju (svjetlije) monofiletskog podrijetla i mogu se naći samo kod Europljana i potomaka Europljana (Sturm i Frudakis, 2004). Sulem i sur. (2007) napravili su istraživanje koje se fokusiralo na gene odgovorne za boju kose, kože i očiju kod Europljana, tj. Islandana i Nizozemaca. Analizirali su da li se određene varijante gena *OCA2*, *HERC2*, *MC1R*, *SLC23A4*, *TYR* i *KITLG*, kao i regija između gena *SEC5L1* i gena *IRF4*, pozitivnom selekcijom zadržale u Europljana. Smatrali su da je prije emigracije iz Afrike pred 60.000 godina cijela ljudska populacija imala tamnu kožu, oči i kosu, te da je došlo do pozitivne selekcije svijetlije pigmentacije udaljavanjem od ekvatora. Smatra se da svjetlija pigmentacija u sjevernim područjima daje prednost kod sinteze vitamina D3 u uvjetima smanjene izloženosti UV-zračenju (Sulem i sur., 2007). Istraživanje u Japanu je otkrilo da unatoč tome što Europljani i Azijati imaju svjetliju put, dolazi do ukorjenjivanja određenih varijanti gena. Sturm i sur. (2008) su analizirali četiri SNP-a na lokusu gena *HERC2-OCA2* kod Europljana za tri različite grupe boje očiju (plavo/sivo, zeleno/boje lješnjaka i smeđe) i primijetili da je najveća razlika između te tri grupe u haplotipovima G-ACA i A-ACA. Haplotip G-ACA je češće prisutan kod svjetlijih boja, dok je haplotip A-ACA češće prisutan kod smeđih očiju. Istraživanje u Japanu pokazalo je da većina Azijata imati specifični haplotip A-ACA koji je rjeđi kod Europljana te se pokazao kao značajna razlika između Europljana i Azijata (Iida i sur, 2009).

6. ZAKLJUČAK

Unatoč tome što se u školama i dalje kao najčešći primjer za klasično monogenetsko nasljeđivanje uzima boja očiju, danas se zna da je boja očiju poligenetsko svojstvo, a ne monogenetsko kao što su smatrali početkom prijašnjeg stoljeća. Na boju, uzorak i intenzitet boje očiju utječu strukture u oku kao što je raspored melanosoma u stanicama te vrsta, brojnost i gustoća pigmenta melanina. Danas se zna da geni *OCA2* i *HERC2*, ali i drugih gena kao *TYR*, *MC1R* i *SLC23A4* kodiraju proteine ili utječe na ekspresiju proteina koji sudjeluju u melanogenezi. Uz to, vjerojatno postoje još neotkriveni geni koji u određenom postotku sudjeluju na boju očiju. Različite promjene u navedenim genima dovode do raznovrsnih bolesti povezane s očima kao i neuobičajenih promjena u fenotipu koje mogu, ali i ne moraju štetno utjecati na pojedinca. Zanimljivo je da ovisno o lokalitetu, dolazi do različitih selekcija boje očiju, i samim time češće ili rjeđe pojave određenih bolesti što bi se moglo iskoristiti za prijevremeno dijagnosticiranje bolesti u određenim skupinama i njihovo pravovremeno liječenje ili sprječavanje pogoršanja trenutnog stanja.

7. SAŽETAK

Očima primamo 90% svih informacija iz okoline. Omogućavaju svjesnu percepciju svjetla, razlikovanje boja i percepciju dubine. Svaka osoba ima specifičnu boju i šare irisa. Postoje šest glavnih varijacija boja, a dijele se na: jantarnu, boju lješnjaka, plavu, sivu, smeđu i zelenu. Sama struktura oka je kompleksna, a jedna od najsloženijih struktura koju možemo vidjeti izvana je šarenica. Nakupljanje pigmenta melanina u šarenici rezultira percepcijom određene boje oka. Melanogeneza, ili proces stvaranja melanina, je najvećim dijelom pod utjecajem dva gena: *OCA2* i *HERC2* koji se oba nalaze na kromosomu 15. Dugo vremena se smatralo da je nasljeđivanje boje očiju monogenetsko svojstvo, ali danas se zna da je poligenetsko. Ta fenotipska osobina kontrolirana je sa 16 različitih gena, iako je utjecaj gena *OCA2* i *HERC2* najizraženiji. Bilo kakva promjena u njima može rezultirati promjenama koje mogu sudjelovati i u razvoju bolesti. Unatoč jednakoj rasprostranjenosti broja melanocita među različitim bojama očiju, zanimljiva je rasprostranjenost melanocita među populacijama. Veća je rasprostranjenost svjetlijih boja očiju među Europljanima i ljudima koji imaju europske pretke što je moguće povezati i s pojavom plavih očiju. Naime, pokazano je da azijske šarenice imaju manje melanocita od afričkih i europskih zbog manjeg područja šarenice ili smanjene gustoće melanocita.

8. SUMMARY

Humans receive 90% information about the world through eyes. They are responsible for vision that enables humans to receive and process visual information, distinguish colours and perceive depth. There are six types of eye colours: amber, hazel, blue, grey, brown and green. The structure of the eye is complex, and the most complex part of the eye is the iris. The accumulation of the pigment melanin in the iris results in a perception of the specific colour of the eye. Melanogenesis, the process of producing melanin, is mostly under the influence of two genes: *OCA2* and *HERC2*, which are both located on chromosome 15. For a long time, it was thought that the colour of the eye is inherited as a monogenetic trait, but nowadays it's known that is a polygenetic trait. This phenotypic trait is controlled with 16 different genes, although the effect of *OCA2* and *HERC2* is the most pronounced. Any change in those genes may result in a change of the colour or can be associated with development of a disease. Despite the equal distribution of the number of melanocytes between different eye colourations, the distribution of melanocytes numbers between populations is more different. Lighter eye colours are more frequent in Europeans and their descendants which can be correlated with the appearance of blue eyes. Also, it seems that Asian irises have fewer melanocytes than Africans and Europeans because of the smaller surface of the iris or lower density of the melanocytes.

9. LITERATURA

- Albert, D., Green, W., Zimbric, M., Lo, C., Gangnon, R., Hope, K. and Gleiser, J. (2003). Iris melanocyte numbers in Asians, African American, and Caucasian irides. *Trans AmOphthalmol Soc*, **101**, pp.217-222.
- Bekker-Jensen, S., Danielsen, J., Fugger, K., Gromova, I., Nerstedt, A., Lukas, C., Bartek, J., Lukas, J. and Mailand, N. (2009). HERC2 coordinates ubiquitin-dependent assembly of DNA repair factors on damaged chromosomes. *Nature Cell Biology*, **12**(1), pp.80-86.
- Boas, H. M. 1918. Inheritance of eye color in man. *American Journal of Physical Anthropology* **2**: 15-20.
- Challa, P. (2009). Genetics of pseudoexfoliation syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology*, **20**(2), pp.88-91.
- Davenport, G. C., and C. B. Davenport. 1907. Heredity of eye color in man. *Science* **26**: 589-592.
- Davson, H. and Perkins, E. (2018). Human eye | Definition, Structure, & Function. [online] *Encyclopedia Britannica*. Available at: <https://www.britannica.com/science/human-eye> [Accessed 16 Sep. 2018].
- Hoiom, V. and Helgadóttir, H. (2016). The genetics of uveal melanoma: current insights. *The Application of Clinical Genetics*, Volume **9**, pp.147-155.
- Holmes, S. J., and H. M. Loomis. 1909. The heredity of eye color and hair color in man. *Biological Bulletin* **18**: 50-65.
- Hurst, C. C. 1908. On the inheritance of eye-colour in man. *Proceedings of the Royal Society of London B* **80**: 85-96.
- Iida, R., Ueki, M., Takeshita, H., Fujihara, J., Nakajima, T., Kominato, Y., Nagao, M. and Yasuda, T. (2009). Genotyping of five single nucleotide polymorphisms in the OCA2 and HERC2 genes associated with blue-brown eye color in the Japanese population. *Cell Biochemistry and Function*, **27**(5), pp.323-327.

- Inagaki, K., Suzuki, T., Ito, S., Suzuki, N., Adachi, K., Okuyama, T., Nakata, Y., Shimizu, H., Matsuura, H., Oono, T., Iwamatsu, H., Kono, M. and Tomita, Y. (2006). Oculocutaneous albinism type 4: six novel mutations in the membrane-associated transporter protein gene and their phenotypes. *Pigment Cell Research*, **19**(5), pp.451-453.
- Kubasch, A. and Meurer, M. (2017). Okulokutaner und okulärer Albinismus. *Der Hautarzt*, **68**(11), pp.867-875.
- Lapira, M., Karl, D. and Murgatroyd, H. (2014). Siderosis bulbi as a consequence of a missed intraocular foreign body. *Case Reports*, 2014.
- Lewis, R. (2010). Human Genetics: Concepts and Applications. 9th ed. Boston: McGraw-Hill, pp.71,79.
- Matheny, A. and Dolan, A. (1975). Sex and genetic differences in hair color changes during early childhood. *American Journal of Physical Anthropology*, **42**(1), pp.53-56.
- Mendelsohn, J., Howley, P., Israel, M., Gray, J. and Thompson, C. (2014). The molecular basis of cancer. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, p.463.
- Oetting, W. and King, R. (1999). Molecular basis of albinism: Mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Human Mutation*, **13**(2), pp.99-115.
- O'Glasser, A. and Milas, K. (2015). Horner's, Heterochromia, and Harlequins. *Journal of General Internal Medicine*, **31**(1), pp.137-137.
- Prota, G., Hu, D., Vincensi, M., McCormick, S. And Napolitano, A. (1998). Characterization of Melanins in Human Irides and Cultured Uveal Melanocytes From Eyes of Different Colors. *Experimental Eye Research*, **67**(3), pp.293-299.
- Saura, M., Cabana, M., Ayuso, C., & Valverde, D. (2004). Mutations including the promoter region of myocilin/TIGR gene. *European Journal of Human Genetics*, **13**(3), 384–387.
- Sturm, R., Duffy, D., Zhao, Z., Leite, F., Stark, M., Hayward, N., Martin, N. and Montgomery, G. (2008). A Single SNP in an Evolutionary Conserved Region within Intron 86 of the HERC2 Gene Determines Human Blue-Brown Eye Color. *The American Journal of Human Genetics*, **82**(2), pp.424-431.

- Sturm, R. and Frudakis, T. (2004). Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry. *Trends in Genetics*, **20**(8), pp.327-332.
- Sulem, P., Gudbjartsson, D., Stacey, S., Helgason, A., Rafnar, T., Magnusson, K., Manolescu, A., Karason, A., Palsson, A., Thorleifsson, G., Jakobsdottir, M., Steinberg, S., Pálsson, S., Jonasson, F., Sigurgeirsson, B., Thorisdottir, K., Ragnarsson, R., Benediktsdottir, K., Aben, K., Kiemenev, L., Olafsson, J., Gulcher, J., Kong, A., Thorsteinsdottir, U. and Stefansson, K. (2007). Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nature Genetics*, **39**(12), pp.1443-1452.
- Vogel, P., Read, R., Vance, R., Platt, K., Troughton, K. and Rice, D. (2008). Ocular Albinism and Hypopigmentation Defects in Slc24a5^{-/-} Mice. *Veterinary Pathology*, **45**(2), pp.264-279.
- White, D. and Rabago-Smith, M. (2010). Genotype–phenotype associations and human eye color. *Journal of Human Genetics*, **56**(1), pp.5-7.
- Wu, W., Sato, K., Koike, A., Nishikawa, H., Koizumi, H., Venkitaraman, A. and Ohta, T. (2010). HERC2 Is an E3 Ligase That Targets BRCA1 for Degradation. *Cancer Research*, **70**(15), pp.6384-6392.
- Tagliabue E, Gandini S, García-Borrón JC, Maisonneuve P, Newton-Bishop J, Polsky D, Lazovich D, Kumar R, Ghiorzo P, Ferrucci L, Gruis NA, Puig S, Kanetsky PA, Motokawa T, Ribas G, Landi MT, Fargnoli MC, Wong TH, Stratigos A, Helsing P, Guida G, Autier P, Han J, Little J, Sera F, Raimondi S, for the M-SKIP Study group, Association of Melanocortin-1 Receptor Variants with Pigmentary Traits in Humans: A Pooled-Analysis from the M-SKIP Project, *The Journal of Investigative Dermatology* (2016), doi: 10.1016/j.jid.2016.05.099.
- Tamarin, R., 2004. Principles of genetics. 7th ed. Boston: McGraw-Hill, str.33-37, 533-535.
- <https://www.nei.nih.gov/health/eyediagram/>
- <https://www.quora.com/What-gives-irises-their-color-in-human-eyes>